

プロバイオティクスと宿主の生体防御機能に関する研究

福島 洋一（ネスレ日本株式会社）

ヒトを含む動物は、生存のために細菌などの微生物との闘いながら、生体防御系を発達させてきた。生体が外界と接する粘膜、特に消化吸収という役割を担う腸管は、広い表面積を薄い細胞層が覆う構造を持ち、感染の標的となりやすい。それゆえに腸管は免疫系を発達させ、全身性免疫と連携しながら生体防御系の中心的な役割を果たしている。また宿主と共生関係にある細菌群を主に構築される腸内フローラも、外来の細菌を排除する生体防御機能（コロナイゼーションレジスタンス）を持っている。本研究では、宿主の健康に貢献する生きた微生物であるプロバイオティクスを用いた食品を開発し、宿主の生体防御機能、特に免疫系と腸内フローラへの寄与という観点からヒト試験等を実施し、プロバイオティクスの感染防御への可能性について検討した。

Bifidobacterium lactis Bb-12 を用いた育児用粉乳を開発した。離乳期以降の乳幼児に与えるヒト試験を実施し、乳幼児の便中ビフィズス菌の増加、便中 IgA 抗体の増加を確認した。Saavedra らは、同粉乳が乳幼児の感染性下痢の発症を抑制することを明らかにしており、その感染防御メカニズムとして、腸内フローラの改善や免疫抗体の増加が寄与していることが推察された。腸管上皮細胞への接着性を有する *Lactobacillus johnsonii* La1 (LC1 乳酸菌)を用いたヨーグルト (LC1®) につき、複数のヒト試験を実施した。女子学生を対象にした二重盲検プラセボ対照試験では、LC1 の摂取によりビフィズス菌の増加、ウエルシュ菌の減少、便性改善が示され、いわゆる整腸作用が確認された。健康な成人及び妊婦を対象としたヒト試験において、LC1 の摂取は自然免疫の指標である血中貪食細胞活性を上昇させた。施設入院高齢者を対象とした試験では、その3ヶ月の摂取により感染頻度が有意に低下し、栄養状態が改善することを明らかにした。この時、高齢者の貪食細胞活性は上昇し、炎症パラメータである血中 TNF- α は低下していた。LC1 乳酸菌による自然免疫の活性化は高齢者の感染防御に寄与していると考えられた。動物実験を行い、LC1 乳酸菌の投与により、マウスにおけるアトピー性皮膚炎発症抑制、感染スナネズミのピロリ菌数の抑制、ラットにおける副交感神経刺激を介した血糖値の上昇抑制を観察した。炎症反応の抑制や神経系への刺激は、プロバイオティクスの新しい可能性を示唆するものとして注目される。

本研究により、プロバイオティクスは腸内フローラの改善を介し、また微生物に対抗する手段として発達してきた宿主の免疫系を炎症を誘導することなく刺激することで宿主の生体防御力を高めること、また高齢者においてエンドポイントとしての感染を抑制する可能性が明らかにされた。プロバイオティクスがヒトの QOL 向上に果たす役割は大きいと考えられる。

Probiotics and Natural Defense Function of the Host

Yoichi Fukushima, Nestlé Japan Ltd.

Natural defense systems of animals including human has been developed to maintain their health through competing against microbes like bacteria. Mucous membrane interfacing to the external world, especially intestines who has a role to digest and absorb nutrients, has huge surface area with thin cellular layer, and its structure results in making an easy target of infection. Therefore, immune systems are well developed in the intestines, palying a central role of the host defense systems collaborating with the systemic immunity. Intestinal microbiota, mainly composed of commensal bacteria, provides defense functions named colonization resistance to exclude exogenous bacteria. We developed food products with probiotics, viable bacteria beneficial for health of the host, and performed clinical and animal studies to evaluate the contribution of probiotics onto host defense, especially on immunity and intestinal microbiota, aiming at elucidating the potential of anti-infectious effect of probiotics

Infant formula with *Bifidobacterium lactis* Bb-12 was developed, and conducted the feeding trial in children during and after weaning, and we found increase in fecal bifidobacteria and IgA production. Saavedra *et al.* showed that the formula reduce the risk of infectious diaherrea in children. Our finding suggested that the improvement of intestinal microbiota and increase in local IgA production may contribute the anti-infecious effect of the probiotic formula. Clinical trials were performed on LC1® fermented milk containing *Lactobacillus johnsonii* La1, an adhesive strain onto epythelial cells. A double blinded placebo controlled trial on young women showed that LC1 improved intestinal conditions, increased in fecal bifidobacteria, and decreased in *Clostridium perfringens*. Administration of LC1 rose blood phagocytic activity and, a biomarker of natural immunity, in healthy adults and pregnant women. Three months feeding of LC1 in elderly inpatients reduced the frequency of infection and improved nutritional status, when phagocytic activity increased and serum TNF- α , an inflammation biomarker, suggesting that activation of natural immunity may contribute to reduce infections in elderly. Animal studies showed that intake of La1 strain regulated development of atopic dermatitis in a mouse model, gastric number of *Helicobacter pylori* in Mongolian gerbil, and blood sugar level in rat by stimulation of parasympathetic nerves. Anti-inflammation and stimulation of the nerve system by probiotic feeding may give explanation of multi-function of probiotics and provide its potential measures for novel health benefit in the future.

These studies elucidated that probiotics enhance natural host defense by improving intestinal microbiota and immune systems, originally established against bacterial invasion, without induction of inflammation, resulting in anti-infectious effect in the elderly. Probiotics could play a significant role for improving QOL of human being.

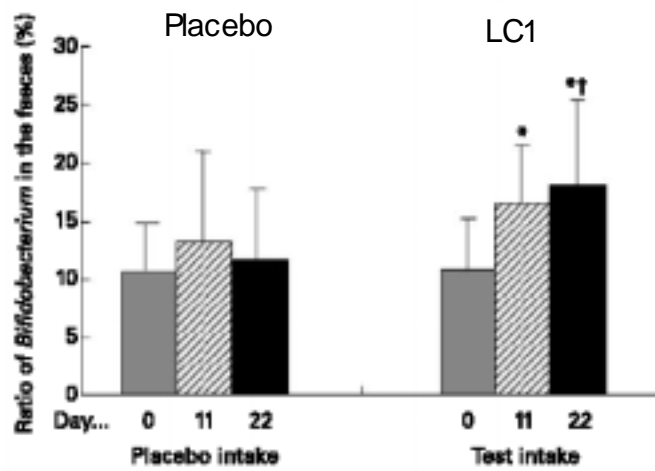


Fig. 1. Effect of fermented milk containing *L.johnsonii* La1 on fecal bifidobacteria in young women (n=22). mean \pm SD, * p<0.05 compared with day 0, † p<0.01 compared with placebo period.

Yamano et al. Br J Nutr 2006

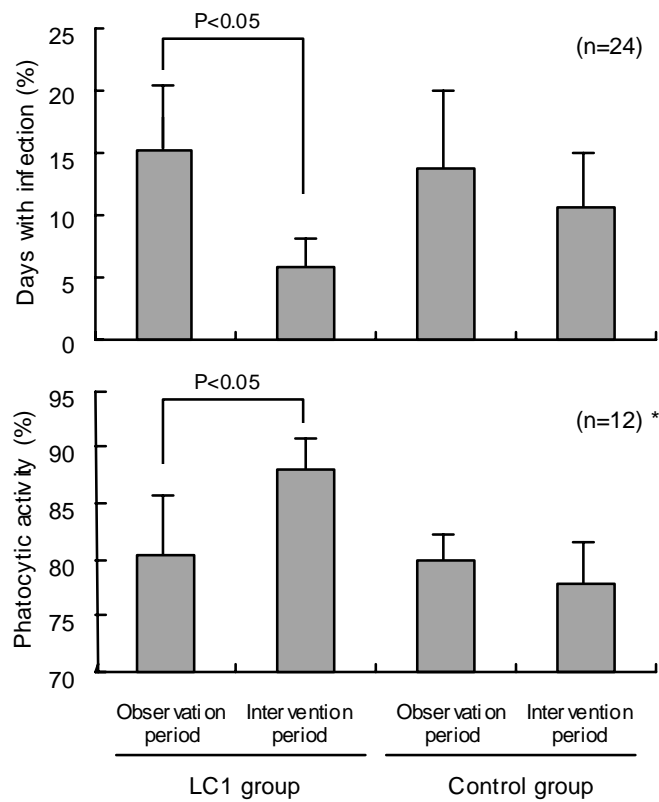


Fig. 2. Frequency of infections and blood phagocytic activity in the elderly fed LC1. mean \pm SEM. * Subjects with high in the initial phagocytic activity were excluded.